

Выводы

1. В условиях Москвы более 60% больных БА не получают адекватного амбулаторного лечения. Основными причинами, как правило, являются: частое использование малоэффективных лекарственных средств (интал+, кетотифен, теofilлин в качестве базисной терапии; отсутствие базисной противовоспалительной терапии; назначение ИГКС в дозах, не коррелирующих с тяжестью течения БА; большинство таких больных не принимали участия в образовательных программах и не имели индивидуального плана лечения обострений.
2. Адекватный выбор лекарственных средств для лечения БА позволяет снизить число симптомов заболевания, количество обострений, потребность в ингаляциях бронхолитиков и в обращении за медицинской помощью, уменьшить количество госпитализаций.
3. Развитие образовательных проектов, внедрение индивидуальных планов лечения приводит к повышению эффективности предлагаемой пациенту терапии и тем самым улучшает результаты лечения, прогноз заболевания, уменьшает затраты на ведение больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой как метод улучшения результатов лечения. В кн.: Материалы 6 Российского пульмонологического конгресса. М.; 1996. 65.
2. Беличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. 400–419.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактика астмы. Совместный доклад Национального института Сердце, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общей редакцией академика А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; (прил.): 1–157.
4. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 году: Статистические материалы МЗ РФ. М.; 2000. 12–13.
5. Лютина Е.И., Курилова Т.Н., Манеров Ф.К. и др. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей Новокузнецка. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 353.
6. Ковалева Л.И., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Холошина Г.И. Об актуальности образовательной программы для больных бронхиальной астмой. Там же. 165.
7. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Национальный институт сердце, легкие и кровь: Пер. под ред. проф. Цой А.Н. М.: Изд-во "Грант"; 1998. 1–50.
8. Перевозчикова Н.К., Савкина С.А., Коробка Т.А. Распространенность бронхиальной астмы у детей г. Кемерово. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 352.
9. Семенова Р.И., Данышбаева А.Б. Опыт работы "астма-школы" в областной больнице. Там же. 164.
10. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой в процессе обучения основным методам самонаблюдения и самоведения. В кн.: Материалы 6 Российского пульмонологического конгресса. М.; 1996. 65.
11. Смирнова М.С., Кузнецов А.Н. Тенденции эпидемиологии бронхиальной астмы в Нижегородской области. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 163.
12. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И. Распространенность бронхиальной астмы в Санкт-Петербурге. Там же. 352.
13. Цой А.Н., Архипов В.В. Лечение тяжелого обострения бронхиальной астмы в условиях специализированного стационара. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3 (13): 43–48.
14. Цой А.Н., Архипов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 9 (1): 4–8.
15. Цой А.Н., Архипов В.В. Современные подходы к ведению больных с бронхиальной астмой. Лечащий врач 2001; 3: 38–45.
16. Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Цагадаева Е.Б. Распространенность бронхиальной астмы среди детей Восточной Сибири по материалам программы ISAAC. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 354.
17. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997. 1–40.
18. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Формулярная система. М.; 1999. (Пульмонология 1999; прил.: 1–40).
19. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонова Н.С., Сахарова Г.М. и др. М.: Универсум Пабблишинг; 1997.

Поступила 21.01.02

© ПРЯМКОВА Ю.В., 2002

УДК 618.03-06:616.248

Ю.В.Прямкова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Кафедра детских болезней № 1 педиатрического факультета
Российского государственного медицинского университета

Бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезное заболевание легких, претендующее стать в

третьем тысячелетии одним из основных по частоте возникновения после сердечно-сосудистой патологии.

В настоящее время в России около 8 млн человек болеют БА. Процент заболеваемости астмой среди детей в зависимости от региона составляет от 5 до 15. Причем число заболевших детей, особенно в периоде раннего детства, увеличивается с каждым годом. Неблагоприятные условия окружающей среды, инфекционно-вирусные заболевания, пассивное курение и многие другие провоцирующие факторы способствуют росту заболевания, но основным фактором развития БА является наследственная предрасположенность или атопия.

Считается, что риск развития заболевания у ребенка при наследственной отягощенности аллергическим заболеванием одного из родителей составляет 40–50%, при заболевании обоих родителей — 75% [12]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что наличие аллергического заболевания именно у матери, а не у отца в большей степени является значимым фактором риска развития БА у ребенка [6,7]. Более того, результаты исследования *S.M.Tariq и соавт.* [52], проводившим когортное наблюдение за 1218 детьми с рождения и до 4 лет, показали, что дети матерей, страдающих БА, в 3 раза чаще заболевали именно ею. Возможное объяснение этому явлению было дано после ряда исследований системы мать — плацента — плод [23,53]. Оказалось, что процесс физиологического становления неонатальной иммунной системы еще до рождения ребенка идет по пути реакций Th₂, благодаря чему обеспечивается процесс вынашивания беременности [25,55]. Основная роль в формировании этого незначительного аллергического фона принадлежит цитокинам матки и амниотических вод [54,58]. Таким образом, хроническое аллергическое воспаление, которым характеризуется БА, во время беременности будет создавать дополнительную аллергическую направленность у плода [27]. В большей степени этому будут способствовать обострения БА во время беременности. Кроме того, известно, что передача некоторых антигенов может происходить через плаценту в месте максимального контакта децидуальной оболочки и фетальных тканей [9,19,31,36,48,49]. Не менее удивительным является факт развития Т-клеточного ответа у плода в ответ на вдыхаемые матерью аллергены [11]. Очевидно, что подобный первичный контакт иммунной системы плода с определенными антигенами может непосредственно влиять на характер иммунного ответа ребенка в постнатальном периоде [14,25,26,39,40].

Таким образом, беременная, страдающая БА, с одной стороны, является объектом приложения многочисленных средовых и наследственных воздействий, определяющих ее собственную болезнь, с другой — на самых ранних этапах развития плода принимает основное участие в формировании его аллергической направленности.

Определенные физиологические изменения, происходящие в организме беременной, оказывают различные влияния на течение БА в этот период. Так,

например, повышение уровня хорионического гонадотропина и кортизола, а также незначительное возрастание уровня цАМФ в известном смысле угнетают действие гистамина, тем самым несколько снижая общий аллергический фон. У некоторых пациенток с БА, ассоциированной с гастроэзофагеальным рефлюксом, может отмечаться усиление симптомов БА. Это обусловлено физиологическим увеличением в крови прогестерона, способствующего релаксации гладких мышц сфинктера пищевода [17]. В результате наблюдения за течением беременности у 9 женщин, страдающих БА, *Н.В.Решетова и соавт.* сделали вывод, что повышение концентрации α -фетопротеина в крови беременных благодаря иммуносупрессивному эффекту улучшает течение атопической БА, в то время как аспиринная БА за счет антициклооксигеназного действия в этот период обостряется [2].

Важное влияние на течение БА во время беременности оказывают физиологические изменения функции внешнего дыхания. Согласно данным литературы, в норме проявления одышки испытывают около 60–70% всех беременных, причем в большинстве случаев, во время I — II триместров беременности [14]. Поскольку давление в брюшной полости в этот период еще не велико, механический фактор не может играть основной роли в этом процессе. Как было показано в других исследованиях, одышка на ранних сроках беременности, а именно к концу I триместра, может быть вызвана повышением уровня циркулирующего материнского прогестерона и соответствующим повышением минутной вентиляции до 40% [41].

Одышка на поздних сроках беременности обусловлена гипервентиляцией у беременных и рестрикцией легких вследствие увеличения объема матки. Последнее ведет к некоторому уменьшению остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких, в то время как общая емкость легких поддерживается увеличением инспираторной способности легких. Причем уменьшение показателей пикфлоуметрии и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV₁) незначительны, в связи с чем пикфлоуметрия остается основным методом мониторинга астмы и приобре-

Таблица 1
Влияние беременности на течение бронхиальной астмы (обзор исследований)

Исследователь	Число наблюдаемых беременных	Улучшение, %	Без изменений, %	Ухудшение, %
<i>Gluck и Gluck</i> [22]	47	14	43	43
<i>Schatz</i> [43]	330	28	33	35
<i>Stenius-Aarniala</i> [51]	198	18	40	42
<i>White</i> [56]	31	69	22	9
<i>Juniper</i> [28]	16	50	37,5	12,5
Итого (усреднен.)	622	36	35	28

тает особую значимость во время беременности. Следовательно, определенные изменения функции внешнего дыхания могут быть как физиологическими, характерными для здоровых беременных, так и патологическими, обусловленными бронхоспазмом. В связи с этим следует четко дифференцировать синдром одышки, сопутствующей беременности, и одышку, как основного проявления астмы, поскольку и в настоящее время случаи возникновения астмы во время беременности далеко не редкость. Таким образом, вопрос адекватного ведения женщины с БА во время беременности на сегодня является достаточно актуальным, поскольку касается самого ответственного периода жизни ребенка, когда происходит формирование всех его жизненных функций и складываются факторы риска развития атопии, в частности и самой БА.

Течение бронхиальной астмы во время беременности

Статистика свидетельствует, что во время беременности приблизительно у 30% женщин, страдающих БА, наблюдается улучшение состояния, у 30% больных состояние не изменяется, у остальных — ухудшается [20,22,28,43,51,56] (табл.1). В связи с этим в клинической практике появилось понятие "правила 1/3". Результаты наблюдений *J.G.W.Burdon* и *G.Goss* [10] демонстрируют несколько иные соотношения. Так, улучшение астмы во время беременности отмечали 30% женщин, ухудшение — 20%, БА оставалась стабильной у 50%. Причем состояние больных с тяжелой БА во время беременности, как правило, ухудшалось. Разница статистических данных, очевидно, может быть обусловлена колебаниями показателей циркулирующего свободного кортизола и сывороточного цАМФ. При благоприятных условиях эти изменения улучшают течение БА, но при определенном воздействии средовых факторов и соответствующих изменениях иммунной системы в клинической картине будут преобладать симптомы утяжеления астмы. Кроме того, БА во время беременности может осложняться присоединением симптомов ринита или синусита, что происходит приблизительно у 35% женщин [21].

В клинической практике довольно сложно предсказать, какую именно женщину ожидает ухудшение БА во время беременности. Обычно обострение БА происходит на сроке 24–36 нед гестации [22]. Улучшение состояния происходит практически у всех женщин с БА в течение последних 4 нед беременности (на сроке 37–40 нед гестации), что скорее всего связано с увеличением уровня свободного кортизола [43].

Течение бронхиальной астмы во время родов

Всего около 10% женщин отмечают симптомы БА во время родов. Как правило, эти симптомы незначительны и легко контролируются [51]. Согласно данным *M.Schatz* и соавт., наблюдавших 330 беремен-

ных с БА, 37 из них имели различные симптомы БА во время родов [43]. Причем 15% из них использовали ингалируемый β_2 -агонист, 5% потребовалось внутривенное введение аминофиллина, 37,54% отметили спонтанное улучшение и не нуждались в проведении медикаментозной терапии. Интересные данные приводит *W.C.Mabie* и соавт., согласно которым при проведении родов путем операции кесарева сечения риск развития астматического приступа увеличивался в 18 раз в сравнении с родами, проводимыми через естественные родовые пути [30].

Течение бронхиальной астмы в послеродовой период

Изучение течения послеродового периода у женщин, страдающих БА, показало, что у большинства из них в течение 3 мес после родов астма возвращается на уровень, соответствующий периоду, предшествующему беременности [28,43]. Утяжеление симптомов БА в сравнении с периодом до беременности наблюдается в редких случаях.

Течение бронхиальной астмы во время последующих беременностей

Данные нескольких исследований, в рамках которых наблюдались женщины с БА, указывают на тот факт, что течение заболевания в последующую беременность, как правило, повторяет предыдущую. По результатам *M.T.Gammal* и *S.Warraki*, 29 из 33 пациенток отмечали ухудшение течения БА в последующую беременность, как и в предыдущую, и 23 из 28 отмечали аналогичное улучшение [20]. Согласно наблюдениям *D.A.Williams*, 63% женщин имели сходное течение астмы на протяжении всех их беременностей [57].

Грамотное ведение БА во время беременности имеет огромное значение, поскольку плохо контролируемая астма или повторяющиеся астматические приступы ведут к росту гипоксемии матери и гипоксической констрикции сосудов плаценты, вследствие чего плод испытывает влияние острой или хронической гипоксии. В связи с этим все беременные с БА, особенно страдающие тяжелой формой, обязательно должны находиться на учете у пульмонолога. Кроме того, было показано, что женщины, страдающие БА, имеют большую вероятность преждевременных родов, самопроизвольных аборт, преэклампсии, рождения ребенка с низкой массой тела, врожденными пороками, а также большую вероятность перинатальной и материнской смертности [18].

Преждевременные роды

Большинство исследований, посвященных этому вопросу, свидетельствуют о достоверном увеличении частоты преждевременных родов и невынашивания

беременности в группе женщин-астматиков [13]. *J.H.Perlow* и соавт. указывают на 4-кратное увеличение риска преждевременных родов у женщин, получающих базисную терапию БА, и 30-кратное увеличение риска невынашивания в группе, получающих гормоны, в сравнении со здоровыми [37]. Механизм развития преждевременных родов частично объясняет теория, согласно которой пациентки, имеющие гиперреактивность мышц бронхов, как правило, имеют сопутствующую гиперреактивность мышц матки. Эта гиперреактивность, возможно, связана со сниженной чувствительностью β_2 -адренергических рецепторов. Так, увеличение гиперреактивности бронхов было отмечено у женщины с идиопатическими преждевременными родами в сравнении с рождавшими в срок [5]. Несмотря на широкое использование β_2 -агонистов, при лечении как невынашивания беременности, так и БА процент преждевременных родов у женщин, страдающих БА, до сих пор остается достаточно высоким.

Масса тела плода и новорожденного

Одно из первых наблюдений по оценке массы тела новорожденных детей при рождении было проведено *S.L.Bahna* и *T.Bjerkedal* [5]. Они отметили, что у женщин с БА в 2 раза чаще рождались дети с низкой массой. *J.H.Perlow* и соавт. [37] сообщают о 17-кратном увеличении частоты рождения ребенка с низкой массой у матери с гормонально-зависимой БА в сравнении со здоровыми. Одно из последних исследований в этом направлении было проведено *K.Demissie* и соавт. [15], также наблюдавших больший процент детей с низкой массой, родившихся у матерей с БА.

Низкая масса при рождении у таких детей может быть следствием нескольких причин: во-первых, вследствие преждевременных родов, имеющих место у женщин этой группы. Во-вторых, может быть вызвана внутриутробной гипотрофией плода, обусловленной как материнским фактором (преэклампсия, патология плаценты, почечная патология и др.), так и связанной с самим плодом (врожденные пороки развития и др.). Основными механизмами потенциального влияния БА на частоту рождения детей с низкой массой представляются: а) гипоксия, вызываемая трудноконтролируемой БА; б) длительное использование оральных кортикостероидов. *N.Jana* и соавт. [24] сравнивали массу тела детей матерей с БА, госпитализировавшихся во время беременности в связи с ухудшением состояния по астме (1-я группа), и матерей с БА, которые не нуждались в экстренной медицинской помощи (2-я группа), т.е. их БА была контролируема. Выяснилось, что средняя масса тела детей женщин 1-й группы была достоверно ниже, чем у детей женщин 2-й группы. Кроме того, исследование среднего (FEV_1) на протяжении беременности и средней массы тела детей женщин с БА выявило их прямую зависимость [33]. Следова-

тельно, именно гипоксия является вероятным механизмом, объясняющим влияние трудноконтролируемой астмы на рождение ребенка с низкой массой.

В отношении оральных кортикостероидов существует несколько исследований, согласно которым терапия преднизолоном в течение только I триместра или прием его в малых дозах не влияли на частоту рождения маловесных детей [29,50]. Это свидетельствует о возможном существовании дозозависимого или времязависимого эффекта преднизолона на плод.

В литературе также имеются данные, указывающие на отсутствие разницы в массе тела детей при рождении у женщин с БА и у здоровых [32,44], что лишний раз указывает на возможность рождения здоровых детей при проведении правильного контроля БА матери.

Врожденные пороки

Исследования, проведенные среди женщин, страдающих БА, не выявили высокой частоты рождения ими детей с врожденными пороками [3,24,44,51]. Статистически значимое увеличение частоты встречаемости врожденных пороков у детей женщин с БА определено только в работе *K.Demissie* и соавт. [15], причем без идентификации какого-либо определенного синдрома. Риск развития подобных состояний в данном случае определяется даже не столько тератогенным влиянием гипоксии на органогенез ребенка, сколько возможным тератогенным эффектом антиастматических препаратов, применяемых матерью. Проведенное в 1998 г. исследование *E.Rodriguez-Pinilla* и соавт. [42] выявило достоверное соответствие между применением матерью оральных кортикостероидов в I триместре беременности и развитием синдрома "заячьей губы" у их детей. Результаты этого исследования свидетельствуют об увеличении риска данной патологии у этой группы детей в 6 раз в сравнении с общей популяцией.

Транзиторное тахипное

Синдром транзиторного тахипное новорожденных как проявление респираторного дистресс-синдрома впервые был описан в 1966 г. *M.E.Avery* и соавт. [4]. Несмотря на тот факт, что в клинической практике проявления его, как правило, самостоятельно купируются на 2–5-й день жизни, интерес к этому синдрому у исследователей обусловлен несколькими причинами. Согласно статистическим данным, проявления транзиторного тахипное чаще имеют место у новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, недоношенных новорожденных и мальчиков [16,45]. Кроме того, выявлена достоверная связь с развитием у таких детей в последующей жизни атопии и БА [47]. Однако, несмотря на имеющийся в науке фактический материал, этиология и патогенез этого состояния до сих пор окончательно не установлены.

Таблица 2

Классификация лекарственных средств, применяемых во время беременности

Препарат	Группа
Адреностимуляторы	
Адреналин	C
Эфедрин	C
Этилнорэпинефрин	C
Изопреналин	C
Изоэтарин	NC
Орципреналин	C
Тербуталин	B
Сальбутамол	C
Битолтерол	C
Пирбутерол	C
Сальметерол	C
Теofilлин	C
Аминофиллин	NC
Холина теofilлинат	NC
Дипрофиллин	C
Ипратропия бромид	B
Кромолин	B
Недокромил	B
Ингаляционные кортикостероиды	
Беклометазон	NC
Будесонид	NC
Триамцинолон	C
Флунизолид	C
Кортикостероиды для системного применения, например, преднизон, метилпреднизолон	NC
Антилейкотриеновые препараты	
Зафирлукаст	B

Примечание:

Класс А — на основании контролируемых испытаний установлено, что лекарственные средства безвредны для плода на протяжении всей беременности. К сожалению, препараты для лечения аллергии и астмы не входят в эту категорию.

Класс В — экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные средства, входящие в эту группу, в I триместре беременности.

Класс С — тератогенное действие препарата выявлено у животных, контролируемых клинических испытаний не проводилось либо действие препарата не изучено.

Класс D — назначение препаратов, входящих в эту группу, сопряжено с некоторым риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие.

Класс X — в связи с доказанным тератогенным действием препараты противопоказаны во время беременности и в период, предшествующий беременности.

Класс NC — препараты, не отнесенные к определенной категории, не противопоказаны беременным, однако перед их назначением необходимо сопоставить риск побочного действия и пользу от их применения.

Гипербилирубинемия новорожденных

Ряд научных исследований указывают на высокую частоту гипербилирубинемии у детей матерей с БА. Так, *B. Stenius-Aarniala* и соавт. сообщают о высокой частоте (15,2%) проявлений гипербилирубинемии у новорожденных, матери которых получали теofilлин, причем высокая частота гипербилирубинемии (10,6%) также была отмечена в группе матерей, не леченных теofilлином, в сравнении со здоровыми (6,4%) [51]. Сходные данные были получены *S. Alexander* и соавт.: частота гипербилирубинемии в группе новорожденных от матерей-астматиков, получавших кортикостероиды, была значительно выше (16,1%) в сравнении со 2-й группой беременных (8,5%), а также с группой контроля (8,8%) [3]. Исходя из этих результатов, можно сделать вывод о реальном риске развития гипербилирубинемии у новорожденных, матери которых имели тяжелую астму во время беременности и/или принимали в этот период пероральные кортикостероиды.

В связи с вышесказанным возникает необходимость признания беременности, протекающей с БА, как беременности высокого риска. Однако наряду с вышеприведенными данными в литературе существуют указания на исследования, показавшие отсутствие различий в показателях здоровья детей (масса тела при рождении, значения шкалы Апгар, врожденные пороки и др.), родившихся от матерей с контролируемой БА, и здоровых женщин [46]. Таким образом, правильное ведение беременных с БА создает предпосылки рождения большего процента здоровых детей у таких пациенток. Несомненна роль тесного сотрудничества пульмонолога, акушера и педиатра в свете этой проблемы и грамотного ведения таких пациенток на участке, в астма-школе и стационаре.

Как и для любой другой женщины, для пациентки с БА крайне важной задачей является ее информированность по данному вопросу. Только полная заинтересованность в своем здоровье, здоровье будущего ребенка, а также наличие доверия к врачу способны реально противостоять возможным осложнениям такой беременности.

Как правило, лечение БА во время беременности проводят по стандартной схеме [34,35,38]. Особое внимание уделяется борьбе с неблагоприятными условиями окружающей среды и исключению контакта с аллергенами. Принимая во внимание возможный риск развития системных реакций, кожные скарификационные тесты во время беременности не проводятся. Назначая лекарственные средства, необходимо помнить о возможном тератогенном эффекте и учитывать, к какой категории по классификации FDA (*Food and Drug Administration*) они относятся (табл.2).

Согласно отчету 1993 г. *National Institutes of Health Working Group on Asthma and Pregnancy*, "риск неконтролируемой астмы более высок, чем

известное неблагоприятное влияние лекарственных средств на мать или плод". Во время беременности необходимо избегать применения фенилэфрина, аспирина, фенилпропаноламина, гидроксизина, бромфенирамина, препаратов йода, тетрациклинов, сульфаниламидов, ципрофлоксацина. Желательно не использовать во время беременности антигистаминные препараты ввиду их недоказанного действия на плод. При необходимости проведения противовоспалительной терапии лучше использовать ингаляционные препараты (кромогликат, недокромил). Никаких побочных эффектов на плод не было описано для кромогликата (интала), несмотря на его широкое распространение, начиная с 1968 г., когда он появился в Великобритании, и до 80-х годов, когда был описан более значимый эффект от ингаляционных стероидов. При использовании ингаляционных кортикостероидов (беклометазон, будесонид) в предписанных дозировках также отсутствует побочное действие на плод [35].

Согласно рекомендациям *National Asthma Education Program's Working Group on Asthma and Pregnancy, 2000*, ингаляционные кортикостероиды (из расчета 250–500 мкг/день беклометазона) обычно назначаются в том случае, если частота применения β_2 -агонистов более 2–4 раз в день или при присоединении ночных приступов. При сохраняющейся необходимости в более частом использовании β_2 -агонистов и/или повторении ночных приступов увеличивают дозы ингаляционных кортикостероидов до 1000–2000 мкг/день. Из β_2 -агонистов отдают предпочтение тербуталину, хотя также могут быть использованы альбутерол, сальбутамол. На российском рынке тербуталин представлен препаратом Бриканил-турбухалер ("Astra", Швеция), представляющим собой порошок тербуталина сульфата для ингаляций 500 мкг/доза, 200 доз в турбухалере. В акушерстве бриканил используется при лечении угрозы преждевременных родов и истмико-цервикальной недостаточности с 16-й недели беременности [1], что также свидетельствует о его безопасности.

Препараты для системного применения — теofilлин или β_2 -адреностимуляторы для приема внутрь назначаются только при неэффективности ингаляционных. При необходимости назначают короткие курсы кортикостероидов для системного применения, например, 40 мг/день преднизолона в течение недели с последующей постепенной отменой препарата в течение последующей недели [34, 35].

Особого внимания заслуживает ведение женщин в приступном периоде и, конечно, в астматическом статусе [18], поскольку результат длительной гипоксии может неблагоприятно сказаться на состоянии здоровья плода.

Симптомы астмы, проявляющиеся во время родов, как правило, легко корригируются с помощью стандартной терапии. В этом случае при родоразрешении через естественные родовые пути показана ингаляция тербуталином; при сохраняющихся симптомах терапия

дополняется внутривенным введением метилпреднизолона. Острый приступ астмы во время родов достаточно редкое явление, однако следует помнить, что простагландин $F_{2\alpha}$ (*Dinoprost, UpJon*) и эргометрин могут спровоцировать бронхokonстрикцию. При наличии у женщины тяжелой неконтролируемой астмы может потребоваться проведение операции кесарева сечения.

В постнатальном периоде одной из главных задач женщины является организация режима грудного вскармливания, поскольку грудное молоко обеспечивает ребенка пассивным иммунитетом против некоторых респираторных и гастроинтестинальных инфекций. Кроме того, грудное молоко, являясь оптимально сбалансированным продуктом питания для новорожденного, предупреждает возможность ранней сенсибилизации и развития аллергических реакций. Перед каждой женщиной, получающей медикаментозную терапию по поводу БА, всегда будет стоять вопрос о безопасности грудного вскармливания. Следует отметить, что грудное молоко может содержать незначительные количества препаратов, используемых при лечении БА. В отношении многих из них до сих пор не определены точные дозы, отрицательно влияющие на ребенка. Так, пероральные кортикостероиды обнаруживаются в грудном молоке в следовых количествах (даже при лечении большими дозами), однако иногда и эти дозы могут вызывать у ребенка побочные эффекты [8]. Известно, что в грудное молоко попадает до 1% материнского теофиллина, который может вызывать у ребенка тремор и тошноту [59]. Антигистаминные препараты попадают в грудное молоко также в очень небольших количествах и могут вызывать определенные проблемы в виде беспокойства или сонливости. Таким образом, вопрос о необходимости продолжения матерью терапии или грудного вскармливания должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае и касаться преимущественно применения пероральных кортикостероидов, теофиллина и антигистаминных препаратов.

В условиях стремительного развития современной медицины комплексный подход к проблеме БА, сопутствующей беременности, а также поиск возможностей управления аллергической реактивностью матери в этот период могут сыграть ключевую роль в вопросе раннего контроля заболеваемости БА среди детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: ОУПЕЕ-АстраФармСервис; 2000. Е-328.
2. Решетова Н.В., Дидковский Н.А., Горохова Н.А. Особенности течения бронхиальной астмы во время беременности. Пульмонология 1997; Прил.: Сборник резюме 7 Национального конгресса по болезням органов дыхания. 34.
3. Alexander S., Dodds L., Armson B.A. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1998; 92: 435–440.

4. Avery M.E., Gatewood O.B., Brumley G. Transient tachypnea of the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 1966; 111: 380-385.
5. Bahna S.L., Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol. (Kbh.)* 1972; 27: 397-406.
6. Bergmann K.E., Bergmann R.L., Schulz J. et al. Prediction of atopic disease in the newborn: methodological aspects. *Clin. Exp. Allergy* 1990; 20: 21-26.
7. Bergmann R.L., Edenharter G., Bergmann K.E. et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Ibid.* 1997; 27: 752-760.
8. Berkowitz R., Coustan D.R., Mochizuki T.K. Handbook for prescribing medications during pregnancy. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co; 1986.
9. Buddington R.K. Nutrition and ontogenetic development of the intestine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1994; 72: 251-259.
10. Burdon J.G.W., Goss G. Asthma and pregnancy. *Aust. N. Z. J. Med.* 1994; 24 (1): 3-4.
11. Casas R., Björkstén B. Detection of Fel d 1-immunoglobulin G immune complexes in cord blood and sera from allergic and non-allergic mothers. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 12 (2): 59-64.
12. Centner J., de Weck A.L. Atlas of immuno-allergy. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 2000. 98.
13. Cockcroft D.W. Management of acute severe asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 83-89.
14. Cydulka R.K., Emerman D.S., Molander K.H. et al. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 887.
15. Demissie K., Breckenridge M.B., Rhoads G.G. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Ibid.* 1998; 158: 189-195.
16. Demissie K., Marcella S.W., Breckenridge M.B. et al. Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1998; 102: 84-90.
17. Fisher R.S., Graboski C.J., Cohen S. Altered lowered esophageal sphincter function during early pregnancy. *Gastroenterology* 1978; 74: 1233.
18. Fitzsimonds R., Greenberger P.A., Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 349-353.
19. Fukamatsu Y., Tomita K., Fukuta T. Further evidence of prolactin production from human decidua and its transport across fetal membrane. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1984; 17: 309-316.
20. Gammal M.T., Warraki S. Pregnancy and asthma. *J. Egypt. Med. Assoc.* 1963; 46: 903.
21. Gandevis B. Note on course of bronchial asthma and vasomotor rhinitis during pregnancy. *Roy. Melbourne Hosp. Clin. Rep.* 1953; 23: 72.
22. Gluck J.C., Gluck P.A. The effects of pregnancy on asthma: A prospective study. *Ann. Allergy* 1976; 37: 164.
23. Israel E.J., Taylor S., Wu Z. et al. Expression of the neonatal Fc receptor, FcRn, on human intestinal epithelial cells. *Immunology* 1997; 92: 69-74.
24. Jana N., Vasishta K., Saha S.C. et al. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 3: 227-232.
25. Jenmalm M.C., Björkstén B., Macaubas C. et al. Allergen-induced cytokine secretion in relation to atopic symptoms and immunoglobulin E and immunoglobulin G subclass antibody responses. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999; 10 (3): 168-177.
26. Jenmalm M.C., Holt P.G., Björkstén B. Maternal influence on IgG subclass antibodies to Bet v 1 during the first 18 month of life as detected with a sensitive ELISA. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 114 (2): 175-184.
27. Jones C.A., Warner J.A., Warner J.O. Fetal swallowing of IgE. *Lancet* 1998; 351 (9119): 1859.
28. Juniper E.F., Daniel E.E., Roberts R.S. et al. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 924-931.
29. Lee F., Nelson N., Faiman C. et al. Low-dose corticoid therapy for anovulation: Effect on fetal weight. *Obstet. and Gynecol.* 1982; 60: 314-317.
30. Mabie W.C., Barton J.R., Wasserstrum N. et al. Clinical observations on asthma in pregnancy. *J. Matern. Fetal Med.* 1992; 1: 45.
31. Malek A., Sager R., Kuhn P. et al. Evolution of maternofetal transport during human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996; 36: 248-255.
32. Minerbi-Codish I., Fraser D., Avnun L. et al. Influence of asthma in pregnancy on labor and the new born. *Respiration* 1998; 65: 130-135.
33. Moore L.G., Rounds S.S., Jahnigen D. et al. Infant birthweight is related to maternal arterial oxygenation at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 695-699.
34. National Asthma Campaign. Asthma management handbook. Melbourne: National Asthma Campaign Ltd; 1993.
35. National Heart, Lung and Blood Institute. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Executive summary: Management of asthma during pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 93: 139-162.
36. Palfi M., Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin G. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998; 39: 24-26.
37. Perlow J.H., Montgomery D., Morgan M.A. et al. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 963-967.
38. Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 821-824.
39. Prescott S.L., Macaubas C., Smallacombe T. et al. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 (suppl. 5): 39-44; discuss. 50-51.
40. Prescott S.L., Macaubas C., Smallacombe T. et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353 (9148): 196-200.
41. Rees G.B., Pipkin K.B., Symonds E.M. et al. A longitudinal study of respiratory changes in normal human pregnancy with cross sectional data on subjects with pregnant-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 826-830.
42. Rodriguez-Pinilla E., Martinez-Frias M.L. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case control study. *Teratology* 1998; 58: 2-5.
43. Schatz M., Harden K., Forsythe A. et al. The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 509-517.
44. Schatz M., Zeiger R.S., Hoffman C.P. et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: A prospective controlled analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1170.
45. Schatz M., Zeiger R.S., Hoffman C.P. Increased transient tachypnea of the newborn in infants of asthmatic mothers. *Am. J. Dis. Child.* 1991; 145: 156-158.
46. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. *Ann. Allergy* 1992; 68: 123-131.
47. Shohat M., Levy G., Levy I. et al. Transient tachypnea of the newborn and asthma. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 277-279.
48. Simister N.E., Story C.M., Chen H.L., Hunt J.S. An IgG-transferring Fc expressed in the syncytiotrophoblast of human placental receptor. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 1527-1531.
49. Simister N.E., Story C.M. Human placental Fc receptors and transmission of antibodies from mother to fetus. *J. Reprod. Immunol.* 1997; 37: 1-23.
50. Smith K.D., Steinberger E., Rodriguez-Rigan L.J. Prednisone therapy and birth weight. *Science* 1979; 206: 96.
51. Stenius-Aarniala B., Piirila P., Teramok K. Asthma and pregnancy: A prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988; 43: 12-13.
52. Tariq S.M., Matthews S.M., Hakim E.A. et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101 (5): 587-593.

53. Warner J.A., Jones A.C., Miles E.A. et al. Prenatal origins of asthma and allergy. Ciba Found. Symp. 1997; 206: 220–228; discus. 228–232.
54. Warner J.O., Warner J.A., Miles E.A., Jones A.C. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. Lancet 1994; 344 (8935): 1516.
55. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon [review]? Immunol. Today 1993; 14: 353–356.
56. White R.J., Coutts I.I., Gibbs C.J. et al. A prospective study of asthma during pregnancy and the puerperium. Respir. Med. 1989; 83: 103.
57. Williams D.A. Asthma and pregnancy. Acta Allergol. (Kbh.) 1967; 22: 311.
58. Williams T.J., Jones C.A., Miles E.A. et al. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (5): 951–959.
59. Yurchak A.M., Jusko W.J. Theophylline secretion into breast milk. Pediatrics 1979; 57: 518–525.

Поступила 30.10.01

© ВОЛКОВ И.К., 2002

УДК 616.24–085.23

И.К.Волков

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУИМУЦИЛА® (N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА) ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

N-ацетилцистеин (NAC) был выделен Sheffner в начале 60-х годов прошлого века. Исследователь обратил внимание на химическое соединение, содержащее сульфгидрильную группу, обладающее муколитическим действием, которое можно было использовать у больных с респираторными заболеваниями, сопровождаемыми мукостазом [1]. Дальнейшие исследования показали, что NAC является не только эффективным муколитиком, но и дает антиоксидантное и гепатопротективное действие. Более 30 лет он широко используется в клинической практике.

Химические свойства

Ацетилцистеин (*N-acetyl-L-cysteine*) является производным аминокислоты L-цистеина, представляет собой белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде и спирте. Химическая формула – $C_5H_9NO_3S$. Препарат быстро реабсорбируется при приеме внутрь и активно метаболизируется в тонкой кишке и печени. Только небольшая часть интактного NAC достигает плазмы и непосредственно ткани [2–4]. 97% NAC метаболизируется в организме [5]. Пик концентрации препарата в плазме определяется менее чем через час после приема внутрь, *half-life* в плазме свободного NAC составляет около 2 ч. SH-группа обеспечивает высокую метаболическую активность NAC, а аминогруппа способствует высокой устойчивости препарата к окислению [3–5].

Механизм действия

Полагают, что флуимуцил (NAC) способствует превращению внеклеточного цистина в цистеин и

является источником SH-метаболитов. В последнем случае он стимулирует синтез глутатиона, усиливая активность глутатион-S-трансферазы [6]. Доказано в тестах *in vitro* и *in vivo*, что NAC способен усиливать внутриклеточный синтез глутатиона [7–9]. Это его свойство помогает использовать препарат при передозировках ацетаминофена, как антидот [10,11,13]. Сообщается о его способности снижать концентрацию цитокинов [12] и оказывать защитное действие от свободных радикалов.

Влияние NAC на трахеобронхиальный секрет заключается в стимуляции синтеза секрета бокаловидными клетками [14] и муколитическом действии, которое связано со способностью NAC разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты и тормозить полимеризацию мукопротеидов, что уменьшает вязкость слизи. Детальные исследования влияния NAC на вязкость и эластичность мокроты проводили на различных моделях [15,16] и с помощью разных моделей вискозиметров [28,29]. Результаты исследований показали, что NAC меняет консистенцию и снижает эластичность мокроты, причем степень эффекта зависит от дозы препарата. При увеличении концентрации NAC вязкость снижается, максимальный эффект достигается при концентрации эквивалентной 0,1 М [16]. Препарат эффективен при гнойной и слизистой мокроте, его действие не меняется под влиянием ингаляции кислорода [29].

Влияние NAC на мукоцилиарный транспорт (MT) было исследовано *in vitro* и *in vivo*. В моделях на животных NAC повышал скорость движения слизи и частоту биения ресничек в концентрациях от 10–10 до 10–14 г/мл. Однако в концентрациях 10–8 г/мл и выше оба показателя снижались [14]. При исследованиях *in vivo* отмечено также протективное дейст-